

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：アレルギー性気管支肺真菌症の診断・治療指針確立のための調査研究
2. 研究開発代表者： 浅野 浩一郎（学校法人東海大学 医学部内科学系呼吸器内科学）
3. 研究開発の成果

全国の日本呼吸器学会および日本アレルギー学会内科系認定施設を対象に ABPM 症例に関するアンケート調査を行い、136 施設から 499 症例の臨床データを収集した。臨床像、環境要因、原因真菌、血液検査データ、画像所見、治療、予後を検討し、我が国での ABPM には中高年発症例が多い、原因真菌が多様、再燃の頻度が高い、慢性下気道感染合併症例が多い、抗 IgE 抗体が奏功する、など、新たな診断基準案の根拠となるデータが得られた。さらにクラスター解析によって病型分類を行い、若年～中年発症で血清 IgE 値が高い従来から典型例考えられてきたサブタイプに加えて、本邦の ABPM には発症年齢が遅い 2 つのサブタイプ（血清 IgE が低値のサブタイプと高値のサブタイプ）が存在することを明らかにした。

さらに特殊病型としてスエヒロタケによる ABPM 症例、ABPA・慢性肺アスペルギルス症合併症例、抗 IgE 抗体（オマリズマブ）治療例を全国調査例から抽出し、その臨床像を検討した。スエヒロタケ ABPM はアスペルギルス ABPA と比較して喘息の合併頻度が有意に低く、合併している場合も軽症～中等症例が多かった。末梢血好酸球数や血清総 IgE 値はやや低い傾向があったが、画像所見、特に high attenuation mucous などの粘液栓所見が高頻度に認められ、再燃も多い傾向にあった。また、ABPA・慢性肺アスペルギルス症合併症例については海外で報告されているような ABPA から慢性肺アスペルギルス症を発症する症例は少なく、慢性肺アスペルギルス症経過中に ABPA を発症する症例の方が優勢であった。オマリズマブ治療例では症状・呼吸機能・画像所見の改善が認められた症例が多く、副腎皮質ステロイド投与量の減量効果もあることが確認できた。

専門施設であっても ABPM の症例数には施設間で大きなバラツキがあり、未診断例が多いことが予測されることから、発症頻度の地域差については検討が困難であった。そこで、アスペルギルスアレルギー感作率について全国全ての CAP-RAST 検査データを集積して検討したところ、東北と西日本海岸地区で約 2 倍の開きがあった。ダニアレルギー感作率は、北海道から九州、沖縄までほぼ一致し地域差がないことから、アスペルギルスアレルギー感作率の地域差には各地域の気温や湿度が影響している可能性があり、ABPA や ABPM の有病率にも、同様の地域差が存在する可能性を示唆している。

ABPM 前向きコホート研究についても 2016 年 3 月末までに 136 例の登録を達成し、今後 5 年間の追跡研究を予定している。これらの症例から分離された真菌の遺伝子解析同定とバンク化を進めており、アスペルギルス属に加えて多くの真正担子菌の存在と、複数の菌種の重複感染の存在を明らかにした。これまで真正担子菌が気道病態に関与することについての報告は少なかったが、これは真正担子菌の同定には事実上遺伝子解析が必須であり、一般医療施設では見過ごされてきたためであろうと考えられる。

さらに前向きコホート研究の試料を用いて、オクタロニー法による沈降抗体と補体結合法による IgG の比較検討し、沈降抗体の方が感度で優れていることを確認した。血清診断法については前向きコホート研究と並行して相模原病院症例でアレルギーコンポーネント特異的抗体の有用性について検討し、Asp f 1/2 に対する IgE 抗体価が ABPA 群において高く、ABPA の診断マーカーになると考えられた。一方、Asp f 4/6 は皮膚常在真菌（マラセチア等）との交差性によると思われる偽陽性が多く、また IgG アレルギーコンポーネントについては ABPA と他の 3 群との差は明確でないことから、現時点では有用でないと判断できた。

現在、従来の ABPA 診断基準の問題点を改善した新・診断基準案を作成し、その検証作業を継続中である。

4. その他  
なし